

Janick Georg Weberpals
Dr. sc. hum.

Associations between β -blocker exposure and cancer prognosis: the role of immortal time bias and analytical approaches in pharmacoepidemiological studies on cancer patient survival

Einrichtung: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)
Doktorvater: Prof. Dr. med. Hermann Brenner

Studien haben darauf hingedeutet, dass die Einnahme von β -Blockern mit einer niedrigeren Krebsmortalität assoziiert sein könnte. Detaillierte empirische Studien für diese Hypothese für zwei der häufigsten Krebsarten, kolorektales Karzinom und Lungenkarzinom, existierten allerdings bisweilen nicht. Außerdem könnte eine statistische Verzerrung der Ergebnisse durch den „immortal time bias“ (ITB; „Unsterblichkeits-bias“), der in statistischen Analysen künstlich zu einem Überlebensvorteil von β -Blocker Exponierten führt, ausschlaggebend für die positiven Resultate einiger dieser Studien gewesen sein. Weiterhin könnten Brustkrebspatientinnen, die häufig mit potentiell kardiotoxischer Bestrahlung und Chemotherapie behandelt werden, von einer Einnahme kardioprotektiver Medikamente, wie z.B. β -Blockern, profitieren. Grundlegende Daten, ob die kardiovaskuläre Mortalität innerhalb dieser Brustkrebspatientinnen höher ist als die der allgemeinen Bevölkerung und damit eine potentielle präventive Einnahme von β -Blockern indiziert wäre, sind jedoch kaum vorhanden.

Im ersten Projekt dieser Dissertation wurden alle relevanten Studien, die bereits die Assoziation zwischen β -Blocker Einnahme und Krebsprognose untersucht haben, in einem systematischen Review zusammengefasst. Weiterhin wurde eine Meta-Analyse durchgeführt, die einmal alle relevanten Studien miteinbezogen hat und einmal nur diejenigen, bei denen ein ITB ausgeschlossen werden konnte. Innerhalb aller Studien war die Einnahme von β -Blockern signifikant mit einem Vorteil im Gesamtüberleben (hazard ratio [HR] 0.88, [95% Konfidenzintervall (KI) 0.79-0.97]), sowie im krebspezifischen Überleben (HR 0.75 [0.64-0.88]) assoziiert. Nach Ausschluss derer Studien, bei denen sehr wahrscheinlich ein ITB vorlag, zeigten die Resultate keine klinische relevanten Überlebensvorteile mehr (HRs 1.00 [0.93-1.07] für das Gesamtüberleben und 0.90 [0.83-0.98] für das krebspezifische Überleben).

Im zweiten Schritt wurde in detaillierten Analysen zur prä- und post-diagnostischen β -Blocker Einnahme das Gesamtüberleben innerhalb von Patientenkohorten mit kolorektalem Karzinom und Lungenkarzinom untersucht. Dafür wurde eine große Datenbankverlinkung des Niederländischen Krebsregisters (NCR) und der PHARMO Medikamentendatenbank genutzt. Um einen ITB zu vermeiden, wurde die β -Blocker Exposition in allen post-diagnostischen Analysen als zeitabhängige Variablen gemäß der Mantel-Byar Methode in den Cox proportional hazards Regressionen modelliert. Um andere Verzerrungen der Ergebnisse möglichst gering zu halten, wurden Patienten mit β -Blocker Einnahme mit einem Patienten, der ein ähnliches Medikament aus demselben Indikationsgebiet („active comparator“) einnahm, anhand eines Propensity Score Algorithmus gepaart. Insgesamt wurde in diesen beiden Studien weder eine Assoziation für das Gesamtüberleben nach

kolorektalem Karzinom (HR [95% KI] 1.07 [0.96-1.19] und 1.10 [0.98-1.23]) noch nach Lungenkarzinom (HR 1.00 [0.92-1.08] und 1.03 [0.94-1.11]) gefunden.

In der darauffolgenden Evaluation einer potentiell erhöhten kardiovaskulären Mortalität unter Brustkrebspatientinnen, die eine Bestrahlung oder Chemotherapie erhalten haben, konnten aus der amerikanischen Datenbank „SEER“ (Surveillance, Epidemiology and End Results) 347476 Patienten eingeschlossen werden. In der Analyse, in der die kardiovaskuläre Mortalität zwischen behandelten Brustkrebspatientinnen und der Allgemeinbevölkerung verglichen wurde, konnte keine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität unter Brustkrebspatientinnen festgestellt werden.

In Folge der Resultate aus der Meta-Analyse und den populationsbasierten Studien wurde im vierten Projekt der Dissertation der Einfluss des ITB auf die Assoziationsstärke der anfangs aufgestellten β -Blocker Hypothese untersucht. Dafür wurden Ergebnisse aus drei oft verwendeten Studienszenarien mit ITB mit Ergebnissen der korrekten Mantel-Byar Methode verglichen. Insgesamt führten alle Analysen mit einem ITB zu einem drastischen Überlebensvorteil der Patienten mit β -Blocker Einnahme, während Ergebnisse der Mantel-Byar Methode keine Assoziation aufwiesen. Es konnte auch darüber hinaus allgemein gezeigt werden, dass der Einfluss dieses Bias größer war, je später die erste β -Blocker Einnahme nach Beginn des Follow-up erfolgte und je schlechter die Prognose der Krebsart war.

Da für Berechnungen mit der Mantel-Byar Methode die Zeit zwischen Studienbeginn und Behandlungsbeginn bekannt sein muss, wurde im letzten Projekt dieser Dissertation die Validität einer alternativen Landmark Analyse, für welche diese Information nicht benötigt wird, relativ zur Mantel-Byar Methode evaluiert. Anhand einer Feldstudie mit bekannter positiver Assoziation zwischen Chemotherapie-Behandlung bei operierten Pankreaskarzinompatienten, konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse der modifizierten Landmark Analyse von der ausgewählten Landmark-Zeit abhingen, jedoch sehr ähnlich zu den Ergebnissen der Mantel-Byar Methode waren.

Als Schlussfolgerung dieser Dissertation ist keine Assoziation zwischen der Einnahme von β -Blockern und einem erhöhten Gesamtüberleben bei Krebspatienten festzustellen, sobald analytisch für einen ITB adjustiert wird. Die Verzerrungsstärke des ITB korreliert mit dem Zeitpunkt der initialen Medikamentenexposition nach Beginn des Follow-up sowie der Krebsprognose. Eine modifizierte Landmark Analyse führt abhängig vom gewählten Landmark Zeitpunkt zu vergleichbaren Ergebnissen wie die Mantel-Byar Methode und kann als alternative Methode genutzt werden.